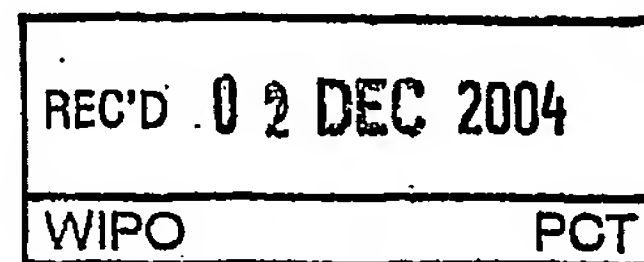




Mod. C.E. - 1-4 7
PCT/EP2004/051641
PCT/EP2004/051641



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 001872.**



Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

EPO - DG 1

23. 11. 2004

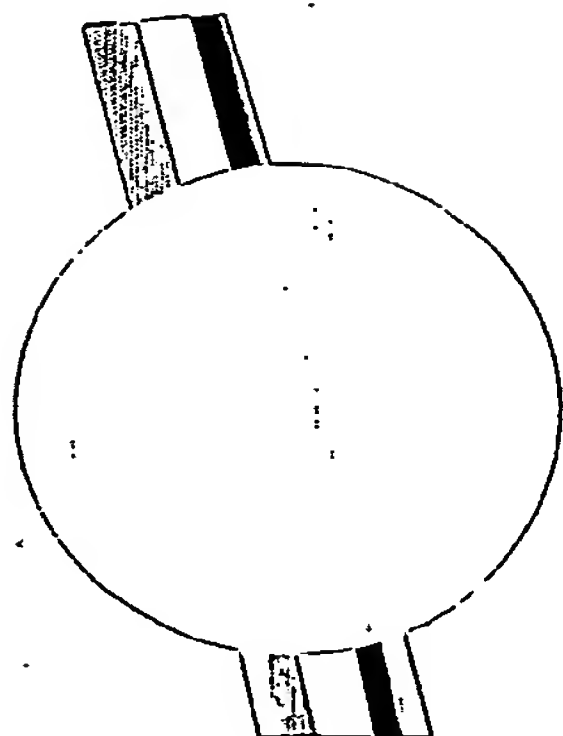
(61)

ROMA li.....7.8. NOV. 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotta



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2003A 001872

REG. A

DATA DI DEPOSITO 30 092003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

D. TITOLO

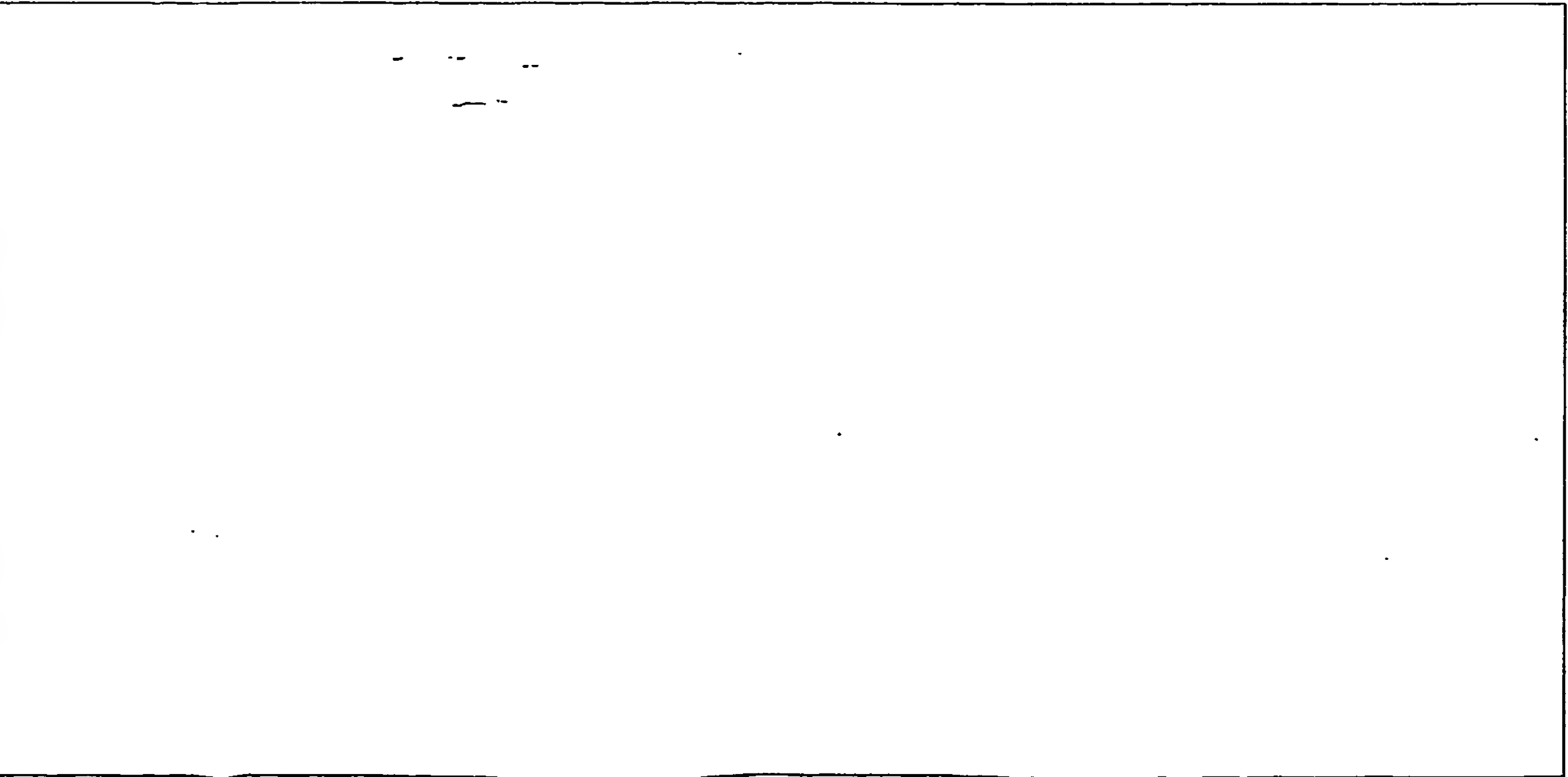
"Copolimeri di poliesteri e polivinilpirrolidone"

L. RIASSUNTO

Si descrivono copolimeri a segmenti in cui sono presenti segmenti "A" aventi struttura di polivinilpirrolidone (PVP) e segmenti "B" aventi struttura di poliesteri.



M. DISEGNO

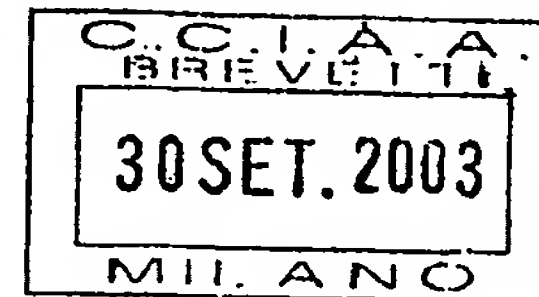


7124 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **"COPOLIMERI DI POLIESTERI E POLIVINILPIRROLIDONE"**

a nome : **MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.p.A.**

con sede in: **Milano**



* * *

La presente invenzione riguarda copolimeri di poliesteri e polivinilpirrolidone.

MI 2003A001872

SFONDO DELL'INVENZIONE

I sistemi a rilascio controllato di farmaci a base di polimeri biodegradabili, in forma di lamine, aghi, micro- e nanosfere, stanno acquistando un'importanza sempre più grande per la loro facilità d'uso e l'eliminazione del problema di espantarli dopo che la carica di farmaco si è esaurita. Infatti, le matrici possono essere programmate in modo da degradare dopo un certo tempo a prodotti bioeliminabili e non tossici, con conseguente totale eliminazione dall'organismo attraverso le normali vie d'escrezione.

Questa tecnica è soprattutto utilizzata per peptidi e proteine potenzialmente dotati di grande utilità terapeutica, ma che somministrati tal quali avrebbero nell'organismo una vita media estremamente breve e tale in pratica da pregiudicarne l'applicabilità.

Molti fra questi farmaci proteici, invece, danno o darebbero ottimi risultati se inseriti in sistemi a rilascio controllato, che cioè ne assicurino il rilascio nell'organismo con una cinetica controllata e tale da bilanciarne la velocità d'eliminazione, mantenendoli quindi ad una concentrazione ottimale nei fluidi organici per lunghi periodi.

I polimeri biodegradabili che costituiscono i sistemi a rilascio

controllato più frequentemente usati sono a base di poliesteri, fra cui di particolare importanza sono i copolimeri fra acido glicolico e acido lattico, correntemente denominati PLGA. Meno frequentemente considerati sono poliesteri diversi dal PLGA, policarbonati, polianidridi, poliortoesteri etc..

Un problema che frequentemente si presenta nei sistemi biodegradabili a rilascio controllato che incorporano farmaci proteici, è la scarsa affinità di questi ultimi per la matrice in cui sono incorporati, con cui hanno scarse o nulle interazioni chimiche o fisiche. Questo comporta da un lato una difficoltà di dispersione omogenea nella matrice, e dall'altro gravi irregolarità nella cinetica di rilascio. In particolare, può verificarsi un fenomeno denominato "out-burst", che consiste nel rilascio pressoché immediato di una parte del farmaco dopo l'inserzione nell'organismo del dispositivo biodegradabile che lo contiene.

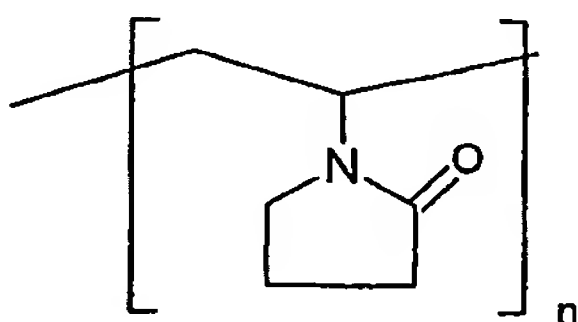
L'out-burst è dannoso in due sensi. Da un lato, una parte consistente del farmaco è perduta ai fini di mantenere nel tempo un livello terapeutico ottimale, perché distaccandosi rapidamente viene anche rapidamente eliminata. Dall'altro lato, una rapida immissione nell'organismo di quantità relativamente rilevanti di farmaco può condurre ad effetti collaterali indesiderati.

Il fenomeno dell'out-burst è dovuto al fatto che parte del farmaco, non essendo ben compatibile (cioè miscibile) con la matrice, invece di essere disperso nel dispositivo in modo uniforme si accumula in prossimità della sua superficie e quindi se ne distacca rapidamente.

Appare quindi evidente che esiste un'obiettiva necessità di studiare nuove matrici biodegradabili che per degradazione si trasformino in prodotti

bioeliminabili e sicuramente atossici, e che nello stesso tempo abbiano maggiore affinità con farmaci peptidici o proteici.

Sono ben note le proprietà complessanti verso moltissime sostanze e l'atossicità del poli-N-vinilpirrolidinone, o polivinilpirrolidone, come comunemente chiamato, che da qui in poi sarà denominato con la sigla PVP. Questo polimero, per le sue proprietà, è diffusamente usato come ingrediente in moltissime applicazioni alimentari e farmaceutiche per uso esterno od orale.

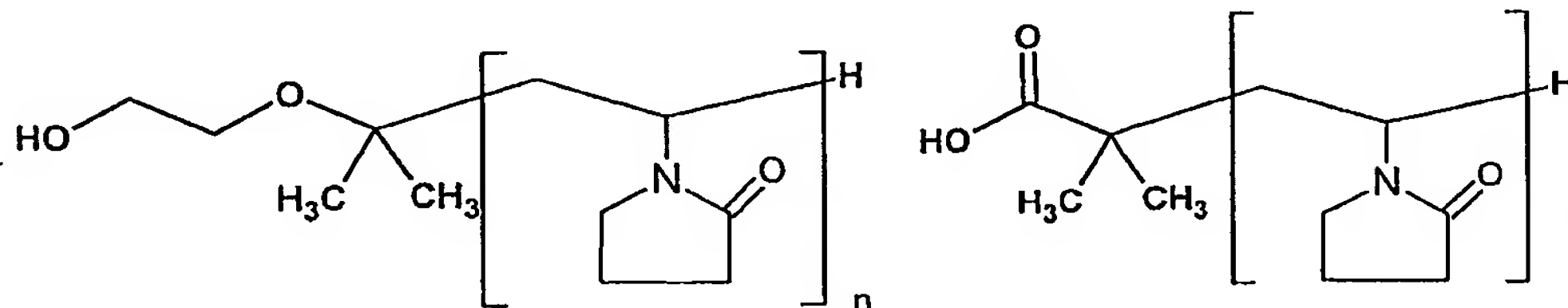


In passato, il PVP ad alto peso molecolare è stato ampiamente usato in medicina anche per uso sistemico, in particolare (in soluzione acquosa) come sostituto del plasma.

Quest'uso, però, e tutti gli usi interni del PVP ad alto peso molecolare sono stati interrotti perché si è riconosciuto che questo polimero non è biodegradabile, e se è ad alto peso molecolare, cioè al di sopra della soglia di filtrazione renale (che per il PVP si colloca attorno a un peso molecolare di 40.000) non viene più eliminato e rimane indefinitamente nell'organismo, dove peraltro non ha mai provocato effetti tossici di alcun genere.

Recentemente però sono stati messi a punto metodi sintetici per ottenere PVP oligomerici a peso molecolare compreso fra 1.000 e 10.000, ben al di sotto cioè della soglia d'eliminazione renale, e recanti ad un estremo una funzione carbossilica (anche sotto forma di estere metilico o etilico), o ossidrilica (F. M. Veronese, L. Sartore, P. Caliceti, O. Schiavon, E. Ranucci, P. Ferruti, *J. Bioact. Compat. Polym.* 1990, 5, 167; P. Caliceti, O. Schiavon,

F. M. Veronese, L. Sartore, E. Ranucci, P. Ferruti, *J. Bioact. Compat. Polym.* 1995, 10, 103; E. Ranucci, G. Spagnoli, F. Bignotti, L. Sartore, P. Ferruti, P. Caliceti, O. Schiavon, F. M. Veronese, *Macromol. Chem. Phys.*, 1995, 196, 763).



Inoltre, anche una funzione lattonica è stata inserita con la stessa tecnica (M. Tarabic, E. Ranucci, *Macromol. Biosci.* 2001, 1, 126).

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente domanda di brevetto è costituito da prodotti polimerici biodegradabili e interamente bioeliminabili a carattere di poliesteri modificati con l'introduzione di corte catene di PVP, che ne assicurano una elevata affinità verso numerosi farmaci sia tradizionali sia proteici. Si tratta più specificatamente di poliesteri a cui i PVP oligomerici sono legati tramite legami anch'essi esterei, quindi per definizione scindibili in ambiente corporeo. Ciò assicura la completa biodegradabilità dei nuovi materiali, che inseriti nell'organismo si trasformano nel tempo in acidi e alcoli semplici e nei PVP oligomerici di partenza, facilmente bioeliminabili.

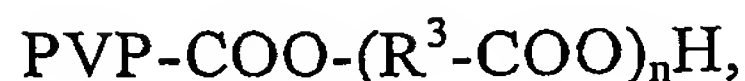
L'invenzione riguarda inoltre processi per la preparazione dei copolimeri e composizioni che li contengono.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

L'invenzione fornisce pertanto copolimeri a segmenti in cui sono presenti segmenti "A" aventi struttura di polivinilpirrolidone (PVP) e segmenti "B" aventi struttura di poliestere.



Detti copolimeri . possono assumere diverse configurazioni, presentandosi ad esempio in forma di copolimeri lineari a due blocchi, di tipo A-B, con strutture del tipo:



dove n è un numero compreso fra 5 e 500, preferibilmente fra 15 e 150, ed R³ è una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 1 a 12 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 6 atomi di carbonio;

oppure con strutture del tipo



dove n è un numero compreso fra 5 e 500, preferibilmente fra 15 e 150, ed R³ è una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 1 a 12 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 6 atomi di carbonio.

Alternativamente, i copolimeri dell'invenzione possono essere del tipo lineare a tre blocchi, di tipo A-B-A, in particolare di formula:



dove n è un numero compreso fra 5 e 300, preferibilmente fra 10 e 100, ed R¹ ed R², uguali o diversi fra loro, sono catene idrocarburiche lineari o ramificate contenenti da 1 a 25 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 8 atomi di carbonio;

oppure di formula:



dove n è un numero compreso fra 5 e 300, preferibilmente fra 10 e 100, ed R¹ ed R² sono come sopra definiti.

Ancora, i copolimeri dell'invenzione possono essere ramificati o iper-ramificati, con i segmenti di PVP collocati agli estremi terminali delle

ramificazioni. Una rappresentazione schematica ed esemplificativa di questo tipo di copolimeri è riportata in Figura 1.

All'estremità delle diramazioni potranno essere presenti sia segmenti di PVP sia residui derivanti da acidi monocarbossilici $R\text{-COOH}$ o da alcoli monoossidrili del tipo $R\text{-OH}$, dove R è una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 1 a 25 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 8 atomi. Una rappresentazione schematica ed esemplificativa di questo tipo di copolimeri è riportata in Figura 2. Alternativamente, all'estremità delle diramazioni potranno essere presenti sia segmenti di PVP sia residui derivanti da acidi dicarbossilici HOOC-R-COOH o da alcoli diossidrili del tipo HO-R-OH , dove R è una catena idrocarburica lineare o ramificata definita come sopra.

I siti di ramificazione sono costituiti preferibilmente costituiti da residui di polioli o acidi policarbossilici recanti un numero di funzioni (rispettivamente ossidriliche o carbossiliche) compreso fra 3 e 12, preferibilmente fra 3 e 6.

Il rapporto molare fra il numero dei siti di ramificazione e i frammenti poliesterei è un numero compreso fra 0,01 e 2, preferibilmente fra 0,1 e 1,5 mentre il rapporto molare fra il numero dei siti di ramificazione e i frammenti di PVP è un numero compreso fra 0,01 e 100, preferibilmente fra 0,1 e 10.

Se desiderato, i copolimeri dell'invenzione ramificati o iper-ramificati possono essere reticolati mediante formazione di un certo numero di collegamenti fra catene, così da renderli insolubili e infusibili.

I copolimeri possono infine presentare i segmenti di PVP innestati "a pettine" tramite un'estremità sulle catene di poliestere.

I copolimeri dell'invenzione hanno preferibilmente i segmenti di PVP

di peso molecolare compreso fra 600 e 15.000, preferibilmente fra 1.000 e 6.000 e un contenuto in peso di PVP compreso fra il 5% e il 95%, preferibilmente fra il 10% e il 50%.

Il peso molecolare medio dei copolimeri è compreso fra 10.000 e 1.000.000, preferibilmente fra 20.000 e 200.000.

I copolimeri dell'invenzione possono essere preparati con metodi noti. Ad esempio, con PVP ossidrilati o carbossilati il processo di preparazione consiste nel modificare un processo classico di policondensazione multifunzionale mediante l'introduzione nella miscela monomerica di composti monofunzionali, e, in particolare, di oligomeri di PVP funzionalizzati ad un estremo, come sopra descritti.

Le considerazioni teoriche che stanno alla base del processo sono riportate nei paragrafi seguenti.

In tutte le policondensazioni che coinvolgono monomeri con tipi di funzione complementari "a" e "b", per esempio bis-acidi e dioli, si definiscono due parametri che ne governano l'andamento. Uno di questi è il rapporto stechiometrico iniziale fra i due tipi di funzione, indicato con "r", in cui per convenzione le funzioni in difetto si denominano "a" e si pongono al numeratore:

$$r = Na_0/Nb_0$$

dove il pedice "0" indica appunto che si tratta delle condizioni iniziali. È evidente che r è per definizione ≤ 1 .

L'altro parametro è il grado d'avanzamento della reazione, indicato con "p", che viene calcolato sulle funzioni in difetto e definito come:

$$p = (Na_0 - Na) / Na_0$$

dove Na indica il numero delle funzioni di tipo "a" presenti al momento

dell'osservazione. Anche il parametro p è quindi per definizione ≤ 1 .

È noto che una policondensazione che coinvolge in tutto o in parte monomeri a funzionalità superiore a 2 (policondensazione multi- o polifunzionale) può dare origine, al di sopra di un certo valore di p , detto "grado d'avanzamento critico" e indicato come " p_c ", a prodotti reticolati e insolubili. Al di sopra di questo grado d'avanzamento il sistema perde la sua mobilità, e perciò p_c viene anche chiamato "punto di gelazione".

Il grado d'avanzamento critico p_c , in corrispondenza del quale si ha gelazione, è dato dalla formula di Flory e Stockmayer:

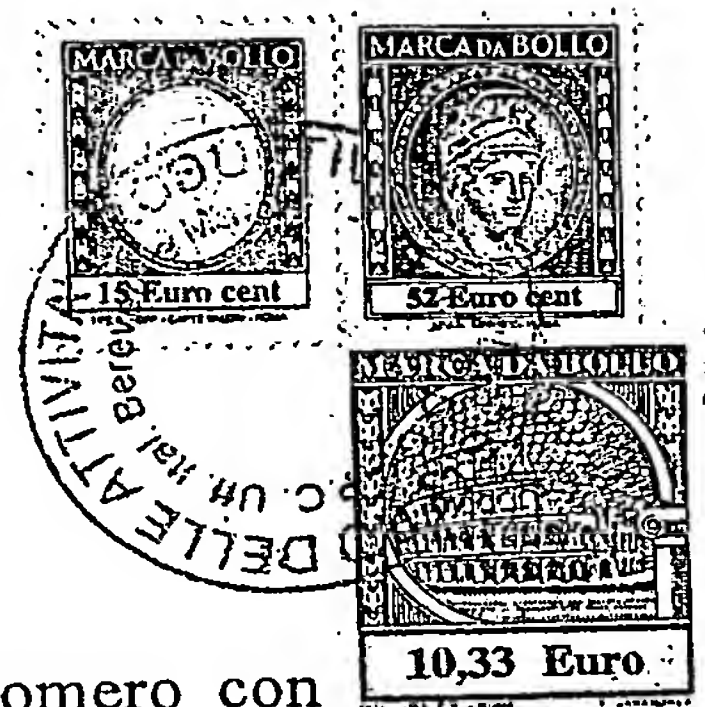
$$p_c = \frac{1}{\{r[1 + \rho(f - 2)]\}^{1/2}} \quad (1)$$

dove ρ è la frazione di funzioni "a" appartenenti al monomero con funzionalità > 2 (che chiamiamo a^f) sul totale delle funzioni dello stesso tipo (che chiamiamo a_0):

$$\rho = \frac{a^f}{a_0} \quad (2)$$

ed r è ancora il rapporto stechiometrico iniziale, calcolato come al solito mettendo al numeratore la funzione minoritaria, contenga o no una quota di multifunzionale.

È evidente che nella (2) p (e perciò anche p_c) ed r sono in corrispondenza fra loro. In particolare, esisterà un rapporto stechiometrico critico r_c , al di sopra del quale il sistema può andare in gelazione, ma al di sotto del quale il sistema non può andare in gelazione. A valori di $r < r_c$ si



ottiene per qualunque valore di p un polimero ramificato, ma non reticolato e quindi di regola fusibile e solubile in opportuni solventi.

Il valore di r_c si ottiene logicamente uguagliando p_c ad 1. Infatti, non è dato per definizione che p (e perciò anche p_c) superi il valore di 1. Ponendo dunque $p = 1$ e risolvendo la (1) in r si avrà:

$$r_c = \frac{1}{1 + \rho(f_A - 2)} \quad (3)$$

e, se $\rho = 1$, cioè se il monomero polifunzionale è l'unico con quel tipo di funzione, l'equazione (3) si riduce a:

$$r_c = \frac{1}{f - 1} \quad (4)$$

Viene comunemente riconosciuto che la (1) non vale in presenza di composti monofunzionali. Per questi sistemi, è stata elaborata una formula alternativa valida anche in presenza di composti monofunzionali:

$$p_c = \frac{1}{[r(f_{W,A} - 1)(f_{W,B} - 1)]^{1/2}} \quad (5)$$

dove $f_{W,A}$ ed $f_{W,B}$ sono le medie "ponderali" delle funzionalità dei monomeri presenti, monofunzionali inclusi, definite cioè come:

$$f_{W,A} = \frac{\sum f_{A,j}^2 N_{A,j}}{\sum f_{A,j} N_{A,j}} \quad ; \quad f_{W,B} = \frac{\sum f_{B,j}^2 N_{B,j}}{\sum f_{B,j} N_{B,j}}$$

dove " $f_{A,j}$ " ed " $f_{B,j}$ " rappresentano rispettivamente le funzionalità di

ciascun monomero di tipo "A" e di tipo "B", e N_{Aj} ed N_{Bj} il loro numero rispettivo di moli nel sistema (v. ad esempio: G. Odian "Principles of Polymerization" 3rd Ed, John Wiley & Sons, USA, 1991).

Anche in questo caso è possibile definire un rapporto critico r_c , al di sopra del quale il sistema può andare in gelazione, ma al di sotto del quale il sistema non può andare in gelazione. Questo sarà determinabile uguagliando p_c ad 1. Si avrà così:

$$r_c = \frac{1}{(f_{W,A} - 1)(f_{W,B} - 1)}$$

(6)

Oggetto della presente invenzione è la sintesi, a partire da oligomeri di PVP monofunzionalizzati, di policondensati modificati con PVP che anche a grado d'avanzamento massimo siano, in base alla convenienza, o iper-ramificati, ma non reticolati e quindi ancora fusibili e solubili, o più o meno reticolati. Questo risultato si ottiene dosando opportunamente i reagenti in modo che il valore di r sia rispettivamente minore o maggiore di r_c come definito dalla (6), utilizzando a questo scopo anche l'aggiunta di composti monofunzionali (fra cui necessariamente, ma non esclusivamente, oligomeri di PVP funzionalizzati a un estremo) a sistemi di policondensazione polifunzionale (per esempio, ma non esclusivamente, poliestерificazioni polifunzionali).

In questi sistemi, ai fini della presente invenzione, vengono usati come "co-monomeri" ("macromonomeri") monofunzionali PVP oligomerici funzionalizzati a un estremo con un gruppo ossidrilico o carbossilico (anche sotto forma di estere metilico o etilico), come co-monomeri bifunzionali dioli o acidi bicarbossilici, e come co-monomeri multifunzionali polioli o acidi

policarbossilici.

Questa tecnica consente di ottenere prodotti a carattere di copolimeri a blocchi poliestere-PVP e di architettura molecolare iperramificata, in cui i segmenti di struttura polivinilpirrolidonica si trovano all'estremità delle diramazioni, "chiudendole".

È così possibile, partendo da oligomeri del PVP monofunzionalizzati a un'estremo, ottenere copolimeri in cui molti segmenti PVP sono presenti per molecola, mentre dagli stessi oligomeri, in una policondensazione lineare convenzionale coinvolgente dioli e acidi dicarbossilici, si potevano introdurre soltanto due segmenti PVP per catena polimerica.

Se accanto agli oligomeri PVP monofunzionalizzati si introducono come co-monomeri monoacidi o monoalcoli, parte delle ramificazioni saranno terminate dai residui di questi, e parte da segmenti di PVP. Questo significa che la quantità in peso di PVP dei prodotti può essere variata entro ampi limiti.

Con questa tecnica, si possono facilmente ottenere prodotti a peso molecolare molto alto, ma ancora solubili e fusibili. A questo scopo, basta che il rapporto molare iniziale fra i monomeri si avvicini, senza superarlo, al rapporto critico r_c .

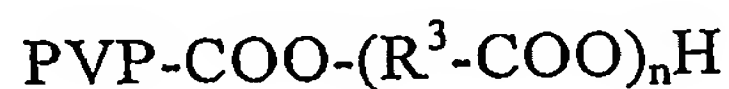
Alternativamente, se si vogliono ottenere prodotti reticolati e insolubili, ma ancora rigonfiabili in acqua grazie al loro contenuto in PVP, basta che il rapporto molare iniziale fra i monomeri superi il rapporto critico r_c .

Si può anche procedere nella direzione opposta, diminuendo progressivamente il rapporto ρ e ottenendo prodotti sempre meno ramificati.

Se non si introducono nella miscela di reazione monomeri polifunzionali, $\rho = 0$. Questo significa che siamo in presenza di una

policondensazione bifunzionale, e che i polimeri che si ottengono non recano ramificazioni, sono cioè lineari. Introducendo nella miscela monomerica oligomeri del PVP monofunzionalizzati, questi costituiranno terminali di catena, e si otterranno copolimeri lineari a due segmenti di tipo A-B, di cui uno (A) a carattere di PVP e l'altro (B) a carattere di poliesteri, o a tre segmenti di tipo ABA, con i segmenti di PVP collocati ai due estremi.

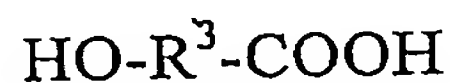
Ad esempio, per la preparazione di copolimeri di formula



o di formula



si effettua una policondensazione fra PVP monofunzionalizzati a un estremo con gruppi ossidrilici o carbossilici (anche sotto forma di esteri metilici o etilici) e acidi idrossicarbossilici del tipo



dove R^3 è una catena idrocarburica lineare o ramificata con un numero di atomi di carbonio compreso fra 1 e 12, preferibilmente fra 1 e 6.

Alternativamente, si effettua una polimerizzazione per apertura di cicli iniziata da PVP monofunzionalizzati a un estremo con gruppi ossidrilici o carbossilici (anche sotto forma di esteri metilici o etilici) e coinvolgente derivati ciclici, quali lattoni, glicolidi o lattidi, degli idrossiacidi $\text{HO-R}^3\text{-COOH}$.

Con il PVP che contiene ad un estremo una funzione lattonica, il processo di preparazione consiste nel modificare un processo classico di polimerizzazione di lattoni per apertura di cicli, usando PVP così funzionalizzati come macromonomeri, da soli o in miscela con altri lattoni. Con questo metodo si ottengono copolimeri a "pettine", in cui le catene PVP



sporgono al di fuori di una catena lineare di poliestere, e il risultante prodotto può essere solubile o insolubile in acqua secondo il contenuto in PVP. Questo tipo di processo è esemplificato nell'esempio 2.

I copolimeri dell'invenzione possono essere vantaggiosamente utilizzati in campo farmaceutico, ad esempio per la preparazione di matrici bioerodibili per il rilascio controllato di farmaci; per la preparazione di impianti o di altri biomateriali; se solubili in acqua, come vettori polimerici per la solubilizzazione e la veicolazione ("targeting") di farmaci a loro legati tramite legami biodegradabili; se ottenibili in forma di nanoparticelle sospensibili in acqua, come costituenti fondamentali di preparazioni iniettabili di farmaci insolubili, etc..

I copolimeri dell'invenzione possono essere usati per la preparazione di miscele ("blend") con copolimeri di acido poli(lattico-glicolico) (PLGA) a vario peso molecolare ed eventualmente con detti PLGA e PVP a vario peso molecolare.

I copolimeri e dette miscele con PLGA o con PLGA e PVP sono utili per la preparazione di sistemi a rilascio controllato di farmaci somministrabili ad esempio per via orale, sottocutanea o intramuscolare, per la preparazione di impianti o di altri biomateriali contenenti, supportanti o veicolanti farmaci; se solubili in acqua, come vettori polimerici per la solubilizzazione e la veicolazione ("targeting") di farmaci a loro legati tramite legami biodegradabili; se ottenibili in forma di nanoparticelle sospensibili in acqua, come costituenti fondamentali di preparazioni iniettabili di farmaci insolubili.

I seguenti Esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

ESEMPI

Esempio 1

Preparazione di un policondensato a base di PVP a peso molecolare medio numerale 3500, acido succinico, glicerolo e 1,6-esandiolo

1.1 Sintesi di un polivinilpirrolidone oligomerico terminato a un estremo con un gruppo carbossilico, denominato qui di seguito PVP 2 COOH

Materiali di partenza:

I materiali di partenza impiegati, e le rispettive quantità, sono riportati in Tabella 1

Tabella 1

I materiali di partenza impiegati nella sintesi di un PVP oligomerico carbossilato

N-vinilpirrolidone (VP)	26 ml
Propionato di metile	1000 ml
Azodiisobutirronitrile (AIBN)	810,3 mg
2,6-di- <i>t</i> -butil paracresolo	803 mg

Procedura

a) Preparazione dell'estere metilico del PVP carbossilato (PVP 2 COOMe)

In un pallone a 1 collo da 2 l munito di rubinetto e agitazione magnetica, si introduce il propionato di metile e il VP e si disaera con 4 cicli vuoto/N₂. Si aggiunge l'AIBN sotto flusso d'azoto e si termostata la temperatura a 70°C. La reazione viene condotta in queste condizioni per 18 ore.

Si toglie il riscaldamento e si aggiunge a caldo il *t*-butil paracresolo e si lascia raffreddare il pallone di reazione fino a temperatura ambiente.

Per recuperare il polimero si riduce il volume della miscela di reazione al rotavapor fino a circa 200 ml e si precipita sotto agitazione magnetica in 600 ml di etere a freddo. Si filtra su buckner, si scioglie in 100 ml di cloruro di metilene, si riprecipita sotto agitazione magnetica in 300 ml Et₂O a freddo. Si filtra su buckner e si asciuga il polimero PVP-COOMe ottenuto con flusso di azoto; il grezzo viene caratterizzato tramite SEC (dati riportati in tabella 1).

b) Preparazione del PVP carbossilato (PVP 2 COOH)

Si scioglie il polimero PVP 2 COOMe in una soluzione acquosa di soda 0,1 M con un eccesso in moli di soda di 5:1, lasciando sotto agitazione magnetica per 16 ore. Si aggiunge poi una soluzione di HCl 0,1 M fino ad arrivare ad un pH = 2,5.

Il prodotto viene purificato per ultrafiltrazione su Amicon (3 passaggi su membrana di cellulosa con cut-off nominale 3000) e liofilizzato. Il prodotto finale viene caratterizzato con SEC (dati riportati in Tabella 2).

Resa: 80,5%

Tabella 2

Dati di peso molecolare ottenuti con SEC per PVP 2 COOMe e PVP 2 COOH

Materiale	Mn	Mw	Mp	Indice di polidispersità
PVP 2 COOMe	2700	6200	4400	2,30
PVP 2 COOH	3500	6900	5200	1,97

1.2. Preparazione del policondensato

Materiali di partenza:

I materiali di partenza impiegati, e le rispettive quantità, sono riportati

in Tabella 3.

Tabella 3

Materiali di partenza e quantità impiegate nella preparazione del policondensato

Materiale	moli	Grammi
PVP 2 COOH	0,003	10,5
Glicerolo anidro	0,20	18,4
Anidride succinica	0,60	60,1
1,6-esandiolo	0,60	70,9

Il sistema, terminate le aggiunte, contiene 1,2003 moli di COOH. Ha importanza che per la maggior parte dei carbossili siano inizialmente "mascherati" come anidride), e 1,8 moli di OH, di cui 0,6 moli pertinenti al trifunzionale (glicerolo). Nella formula di Stockmayer, $\rho = 0,332$, e quindi $r_c = 0,751$. Il rapporto stechiometrico iniziale è 0,667, minore di R_c . Quindi il sistema darà un prodotto iperramificato, ma non reticolato.

Procedura

a) Si introducono nel reattore il glicerolo e il PVP 2 COOH, si aggiunge una piccola goccia di acido solforico 98% e si riscalda a 110°C in recipiente chiuso per 5 ore. Questo procedimento trasforma il PVP 2 COOH nel suo estere glicerico.

b) Alla miscela precedente, dopo raffreddamento, si aggiunge l'anidride succinica e il sistema viene posto in leggera sovrappressione di azoto. Si riscalda nuovamente a 100° per 2 ore aggiungendo ancora una piccola goccia di acido solforico al 98%. Questo procedimento trasforma i prodotti presenti (glicerolo in eccesso ed estere glicerico del PVP 2 COOH) nei rispettivi



emisuccinati. A questo punto si introduce l'esandiolo in corrente di azoto.

Il sistema ora è costituito da una miscela di emisuccinato di glicerolo (0,197 mol), disuccinato dell'estere glicerico del PVP 2 COOH (0,003 mol) e 1,6-esandiolo (0,60 mol). Siccome avvengono attivamente, oltre alla reazione di esterificazione, anche reazioni di transesterificazione, le modalità di aggiunta non influiscono sui calcoli (v. sopra), ma impediscono perdite di glicerolo nella fase iniziale e favoriscono il completo inserimento del PVP 2 COOH nella struttura polimerica che si forma.

c) Dopo l'aggiunta dell'esandiolo la temperatura viene portata a 100°C, sempre in leggera sovrappressione di azoto per 16 h. A questo punto si lascia sotto corrente di azoto a 100°C per 1 ora, poi sotto vuoto (0,2 tor) a 100°C per altre 4 ore. Questa procedura serve ad eliminare il sottoprodotto (acqua) portando la reazione a completamento.

d) Alla fine, il prodotto si scarica dal reattore mentre è ancora fuso. Raffreddando solidifica col tempo in un solido ceroso.

Il prodotto rigonfia in acqua, ma non vi si scioglie. È invece solubile in metanolo, etanolo, cloroformio e acetato d'etile. La sua viscosità intrinseca in cloroformio a 30°C è 0,23 dl/g.

Esempio 2

Preparazione di un copolimero a Pettine, in cui segmenti di PVP a peso molecolare medio numerale 3500 sono innestati ad un estremo su catene di poliestere

2.1. Preparazione di un oligomero di PVP terminato con funzione lattonica (PVP- γ -butirrolattone)

In un pallone a 2 colli, munito di agitatore magnetico e refrigerante e di

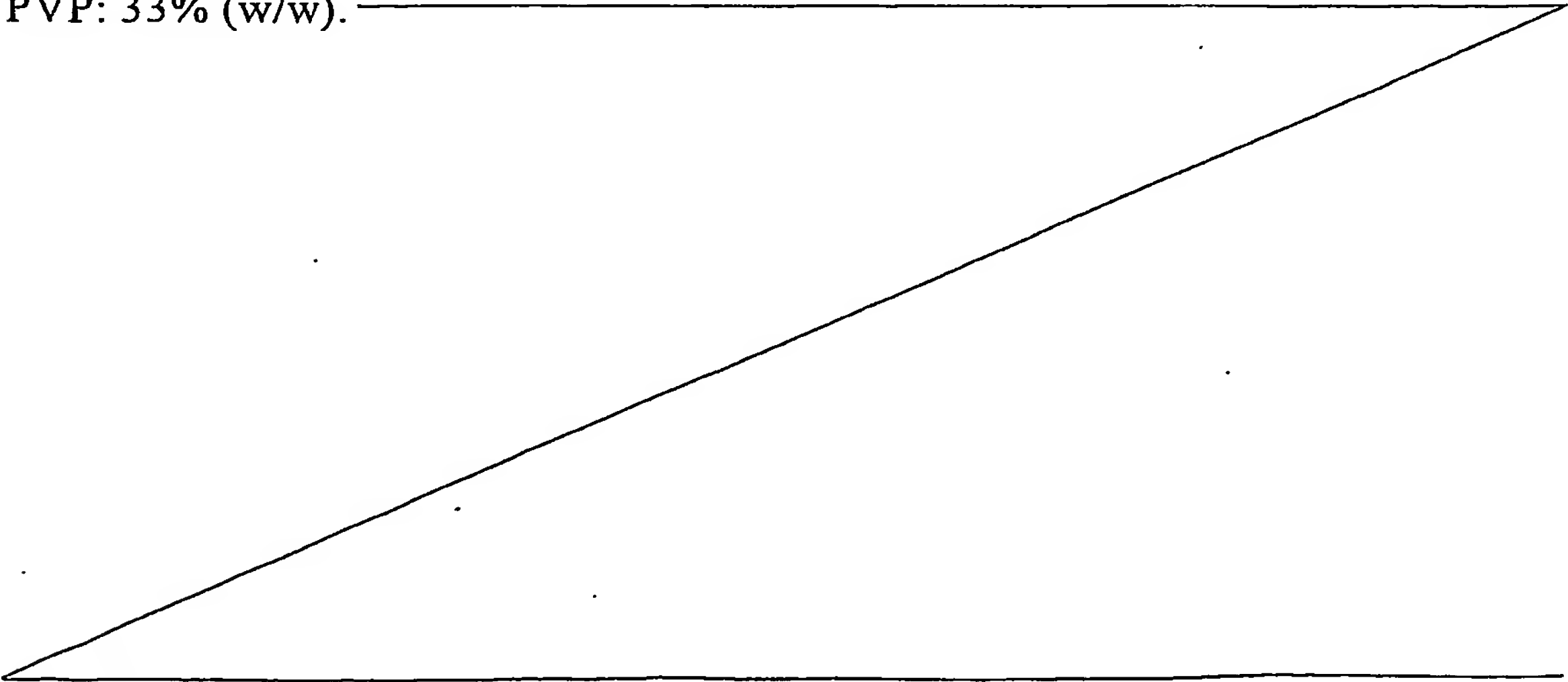
una sonda per l'ingresso di azoto, vengono miscelati N-vinil-2-pirrolidinone (2 g, 18,02 mmoli), γ -butirrolattone (32 ml, 360 mmoli) ed AIBN (20 mg). La soluzione viene disaerata mediante tre cicli successivi di evacuazione fino ad una pressione di 25 mm di Hg seguiti da insufflaggio di azoto. La reazione viene quindi mantenuta in atmosfera di azoto per 24h a 70°C sotto costante agitazione. Dopo questo periodo, la reazione viene interrotta mediante raffreddamento fino a temperatura ambiente ed il prodotto grezzo viene recuperato sciogliendo il residuo solido ottenuto nella minima quantità di CH_2Cl_2 (3 ml) e precipitandolo successivamente in Et_2O . Il precipitato bianco polverulento ottenuto viene recuperato mediante decantazione ed asciugato mediante essiccamento a pressione ridotta. Il prodotto seccato viene poi sciolto in acqua bi-distillata (100 ml) e purificato dai residui di monomero e lattide mediante ultrafiltrazione ripetuta su membrane (AMICON) con cut/off 3000. La frazione a peso molecolare inferiore viene scartata, mentre quella a peso molecolare superiore (20 ml di soluzione residui) viene recuperata mediante liofilizzazione e conservata a temperatura ambiente. Resa: 1,8 g. Peso molecolare medio determinato mediante SEC: 3500. Viene determinata la costante di trasferimento C_T utilizzando l'equazione:

$$C_T = \frac{\log\left(1 - \frac{[M]_0}{[T]_0} \frac{\overline{Y}_t}{\overline{X}_n}\right)}{\log(1 - \overline{Y}_t)}$$

dove \overline{Y}_t = conversione, $[M]_0$ = concentrazione del monomero al tempo iniziale, $[T]_0$ = concentrazione del trasferitore (cioè D,L-lattide) al tempo iniziale, ed \overline{X}_n = grado di polimerizzazione medio numerale cumulativo. Il valore ottenuto è di $1,7 \times 10^{-2}$.

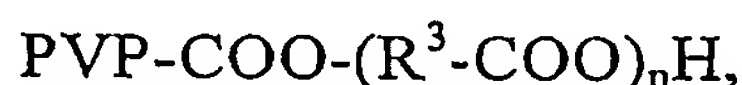
2.2. Copolimerizzazione di PVP- γ -butirrolattone con γ -butirrolattone
mediante "ring opening polymerization"

In una fiala di vetro da 25 ml con collo munito di setto in silicone, un ingresso laterale connesso ad una sonda per il flusso di argon, un agitatore magnetico e mantenuta sotto costante flusso di argon vengono aggiunti mediante iniezione attraverso il setto siliconico PVP- γ (2 g), γ -butirrolattone (4 g) e stagno di-ottanoato (20 mg). La reazione viene quindi mantenuta in atmosfera di argon per 24h a 100°C sotto costante agitazione. Dopo questo periodo, la reazione viene interrotta mediante raffreddamento fino a temperatura ambiente ed il prodotto grezzo viene recuperato sciogliendo il residuo semi-solido ottenuto nella minima quantità di CH_2Cl_2 (5 ml) e precipitandolo successivamente in Et_2O . Il precipitato bianco polverulento ottenuto viene recuperato mediante decantazione ed asciugato mediante essiccamento a pressione ridotta. La precipitazione da CH_2Cl_2 in Et_2O viene ripetuta altre 2 volte. Il prodotto finale si presenta come un solido bianco solubile in solventi clorurati e rigonfiabile in acqua. Resa: 4,5 g. Peso molecolare medio determinato mediante SEC: 35000. Contenuto in catene PVP: 33% (w/w).



RIVENDICAZIONI

1. Copolimeri a segmenti in cui sono presenti segmenti "A" aventi struttura di polivinilpirrolidone (PVP) e segmenti "B" aventi struttura di poliesteri.
2. Copolimeri secondo la rivendicazione 1 lineari a due blocchi, di tipo A-B.
3. Copolimeri secondo la rivendicazione 2 in cui la struttura è del tipo



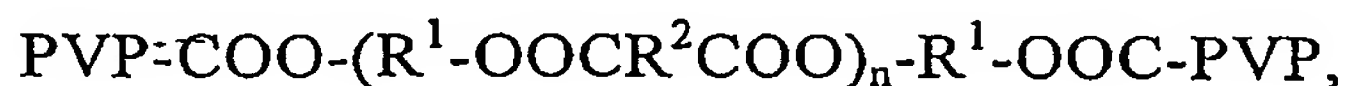
dove n è un numero compreso fra 5 e 500, preferibilmente fra 15 e 150, ed R³ è una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 1 a 12 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 6 atomi di carbonio.

4. Copolimeri secondo la rivendicazione 2 in cui la struttura è del tipo



dove n è un numero compreso fra 5 e 500, preferibilmente fra 15 e 150, ed R³ è una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 1 a 12 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 6 atomi di carbonio.

5. Copolimeri secondo la rivendicazione 1 lineari a tre blocchi, di tipo A-B-A.
6. Copolimeri secondo la rivendicazione 5 in cui la struttura è del tipo

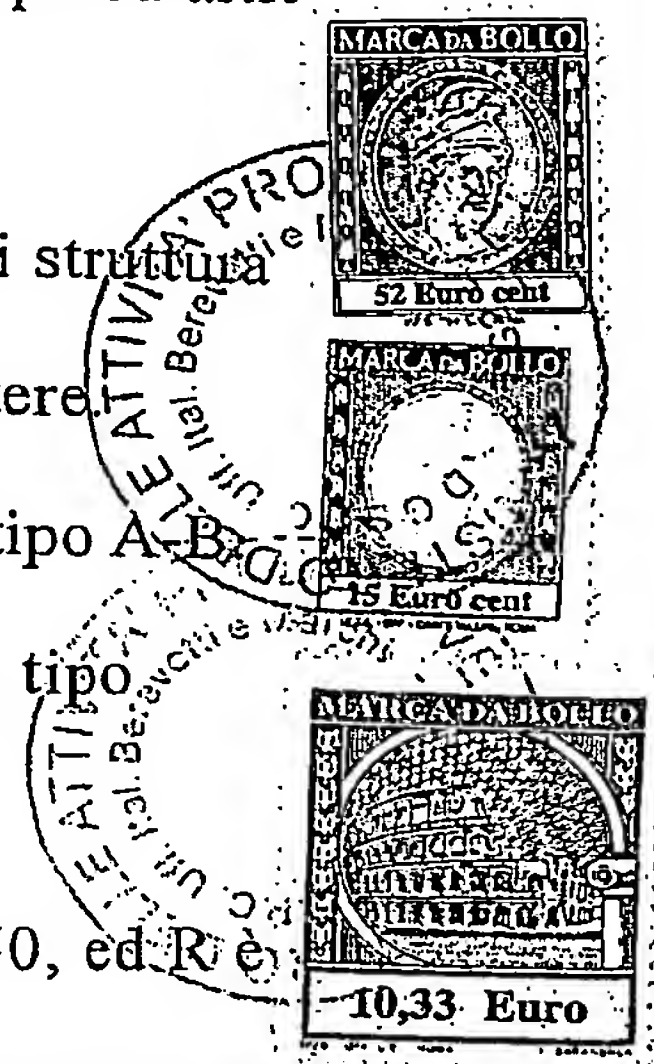


dove n è un numero compreso fra 5 e 300, preferibilmente fra 10 e 100, ed R¹ ed R² possono essere uguali o diversi fra loro, e sono catene idrocarburiche lineari o ramificate contenenti da 1 a 25 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 8 atomi di carbonio.

7. Copolimeri secondo la rivendicazione 5 in cui la struttura è del tipo



dove n è un numero compreso fra 5 e 300, preferibilmente fra 10 e 100, ed R¹ ed R² possono essere uguali o diversi fra loro, e sono catene idrocarburiche



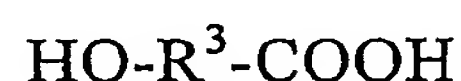
lineari o ramificate contenenti da 1 a 25 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 8 atomi di carbonio.

8. Copolimeri secondo la rivendicazione 1 ramificati o iper-ramificati, in cui i segmenti di PVP sono collocati agli estremi terminali delle ramificazioni.
9. Copolimeri secondo la rivendicazione 8 in cui all'estremità delle diramazioni, si trovano sia segmenti di PVP che residui derivanti da acidi monocarbossilici $R-COOH$ dove R è come sopra definito.
10. Copolimeri secondo la rivendicazione 8 in cui all'estremità delle diramazioni, si trovano sia segmenti di PVP che residui derivanti da alcoli monoossidrili del tipo $R-OH$ dove R è come sopra definito.
11. Copolimeri secondo una delle rivendicazioni da 8 a 10 in cui i siti di ramificazione sono costituiti da residui di poliolli o acidi policarbossilici recanti un numero di funzioni (rispettivamente ossidriliche o carbossiliche) compreso fra 3 e 12, preferibilmente fra 3 e 6.
12. Copolimeri secondo la rivendicazione 11 in cui il rapporto molare fra il numero dei siti di ramificazione e i frammenti poliesterei è un numero compreso fra 0,01 e 2, preferibilmente fra 0,1 e 1,5.
13. Copolimeri secondo la rivendicazione 11 in cui il rapporto molare fra il numero dei siti di ramificazione e i frammenti di PVP è un numero compreso fra 0,01 e 100, preferibilmente fra 0,1 e 10.
14. Copolimeri secondo le rivendicazioni 8-13 in forma reticolata.
15. Copolimeri secondo la rivendicazione 1 in cui i segmenti di PVP sono innestati "a pettine" tramite un'estremità sulle catene di poliestere.
16. Copolimeri secondo le rivendicazioni 1-15 in cui i segmenti di PVP hanno peso molecolare compreso fra 600 e 15.000, preferibilmente fra 1.000 e 6.000.

17. Copolimeri secondo le rivendicazioni 1-16 in cui il contenuto in peso di PVP è compreso fra il 5% e il 95%, preferibilmente fra il 10% e il 50%.

18. Copolimeri secondo le rivendicazioni 1-17, il cui peso molecolare medio è compreso fra 10.000 e 1.000.000, preferibilmente fra 20.000 e 200.000.

19. Procedimento per la preparazione dei copolimeri delle rivendicazioni 3 e 4, caratterizzato dal fatto che si effettua una policondensazione fra PVP monofunzionalizzati a un estremo con gruppi ossidrilici o carbossilici (anche sotto forma di esteri metilici o etilici) e acidi idrossicarbossilici del tipo



dove R^3 è una catena idrocarburica lineare o ramificata con un numero di atomi di carbonio compreso fra 1 e 12, preferibilmente fra 1 e 6.

20. Procedimento per la preparazione dei copolimeri delle rivendicazioni 3 e 4, caratterizzato dal fatto che si effettua una polimerizzazione per apertura di cicli iniziata da PVP monofunzionalizzati a un estremo con gruppi ossidrilici o carbossilici (anche sotto forma di esteri metilici o etilici) e coinvolgente derivati ciclici, quali lattoni, glicolidi o lattidi, di idrossiacidi definiti come nella rivendicazione 19.

21. Procedimento per la preparazione dei copolimeri delle rivendicazioni 6 e 7, caratterizzato dal fatto che si effettua una policondensazione fra PVP monofunzionalizzati a un estremo con gruppi ossidrilici o carbossilici (anche sotto forma di esteri metilici o etilici) e miscele di acidi bicarbossilici e dioli di formula generale, rispettivamente, $\text{HOOC-R}^1\text{-COOH}$ e $\text{HO-R}^2\text{-OH}$, dove R^1 ed R^2 , uguali o diversi fra loro, sono catene idrocarburiche lineari o ramificate contenenti da 1 a 25 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 8 atomi di carbonio.

22. Procedimento per la preparazione dei copolimeri della rivendicazione 11, caratterizzato dal fatto che si effettua una policondensazione di miscele in proporzioni variabili di:

- a) PVP monofunzionali a un estremo con gruppi ossidrilici o carbossilici (anche sotto forma di esteri metilici o etilici);
- b) acidi bicarbossilici e dioli definiti come nella rivendicazione 21;
- c) polioli o acidi policarbossilici recanti per molecola un numero di funzioni (rispettivamente ossidriliche o carbossiliche) compreso fra 3 e 12, preferibilmente fra 3 e 6;

con l'avvertenza che il rapporto r^m definito dalla formula

$$r^m = (a_o^F b_o^F / b_o) \times (1/b_o) = a_o^F b_o^F / b_o^2$$

sia inferiore a r^m_c , secondo la formula seguente:

$$r^m > 0 < r^m_c = \frac{1}{1 + \rho(f - 2)}.$$

23. Procedimento per la preparazione dei copolimeri delle rivendicazioni 9 o 10, caratterizzato dal fatto che si effettua una policondensazione di miscele in proporzioni variabili di:

- a) PVP monofunzionali a un estremo con gruppi ossidrilici o carbossilici (anche sotto forma di esteri metilici o etilici);
- b) acidi bicarbossilici e dioli definiti come nella rivendicazione 21;
- c) polioli o acidi policarbossilici recanti per molecola un numero di funzioni (rispettivamente ossidriliche o carbossiliche) compreso fra 3 e 12, preferibilmente fra 3 e 6;
- d) acidi monocarbossilici del tipo $R^1\text{-COOH}$ o alcoli monoossidrilati del tipo $R^2\text{OH}$, dove R^1 è una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 1

a 25 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 17 atomi di carbonio, e R^2 è una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 1 a 25 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 12 atomi di carbonio;
con l'avvertenza che il rapporto r^m definito dalla formula

$$r^m = (a_o^F b_o^F / b_o) \times (1/b_o) = a_o^F b_o^F / b_o^2$$

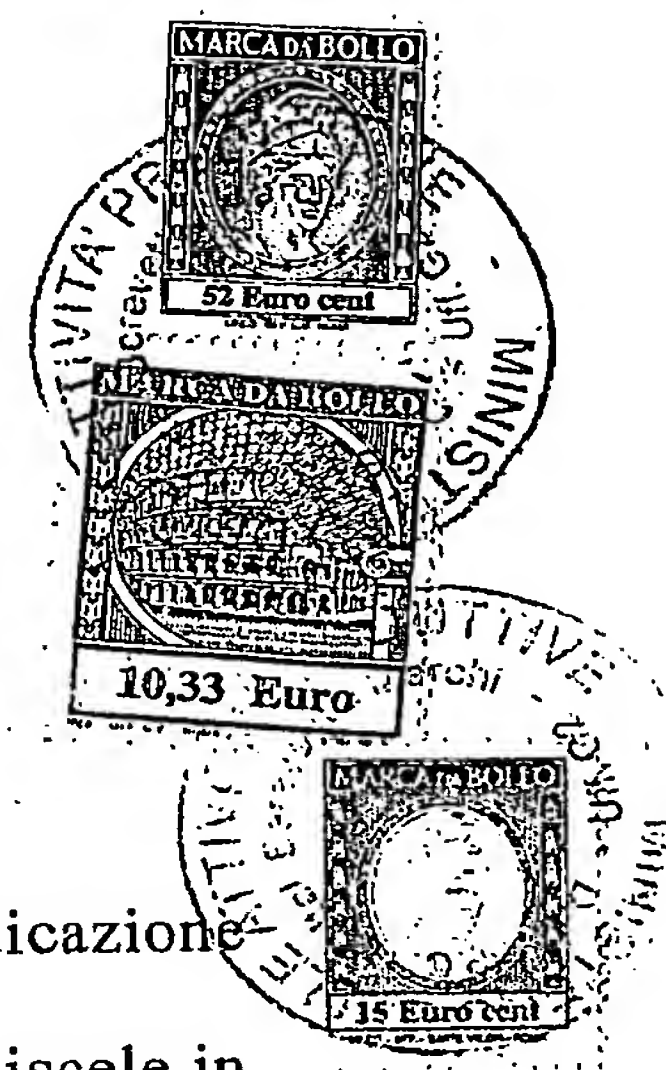
sia inferiore a r^m_c , secondo la formula seguente:

$$r^m > 0 < r^m_c = \frac{1}{1 + \rho(f - 2)}$$

24. Procedimento per la preparazione dei copolimeri della rivendicazione 14, caratterizzato dal fatto che si effettua una policondensazione di miscele in proporzioni variabili di:

- a) PVP monofunzionalizzati a un estremo con gruppi ossidrilici o carbossilici;
- b) acidi bicarbossilici e dioli definiti come nella rivendicazione 21;
- c) polioli o acidi policarbossilici recanti per molecola un numero di funzioni (rispettivamente ossidriliche o carbossiliche) compreso fra 3 e 12, preferibilmente fra 3 e 6;
- d) acidi monocarbossilici del tipo $R^1\text{-COOH}$ o alcoli monoossidrilati del tipo $R^2\text{OH}$, dove R^1 è una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 1 a 25 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 17 atomi di carbonio, e R^2 è una catena idrocarburica lineare o ramificata contenente da 1 a 25 atomi di carbonio, preferibilmente da 1 a 12 atomi di carbonio;
con l'avvertenza che il rapporto r^m definito dalla formula

$$r^m = (a_o^F b_o^F / b_o) \times (1/b_o) = a_o^F b_o^F / b_o^2$$



sia superiore a r^m_c , secondo la formula seguente:

$$r^m > 0 < r^m_c = \frac{1}{1 + \rho(f - 2)}.$$

25. Procedimento per la preparazione dei copolimeri della rivendicazione 15, caratterizzato dal fatto che si effettua una polimerizzazione per apertura di cicli di miscele di PVP terminato ad un estremo con un residuo del γ -butirrolattone, e γ -butirrolattone.

26. Uso dei copolimeri di cui alle rivendicazioni 1-18 per la preparazione di miscele ("blend") con copolimeri di acido poli(lattico-glicolico) (PLGA) a vario peso molecolare.

27. Uso dei copolimeri di cui alle rivendicazioni 1-18 per la preparazione di miscele ("blend") con copolimeri di acido poli(lattico-glicolico) (PLGA) e di PVP a vario peso molecolare.

28. Uso dei copolimeri delle rivendicazioni 1-18 e delle miscele delle rivendicazioni 26 e 27 per la preparazione di sistemi a rilascio controllato di farmaci, per la preparazione di impianti o di altri biomateriali contenenti, supportanti o veicolanti farmaci; se solubili in acqua, come vettori polimerici per la solubilizzazione e la veicolazione ("targeting") di farmaci a loro legati tramite legami biodegradabili; se ottenibili in forma di nanoparticelle sospendibili in acqua, come costituenti fondamentali di preparazioni iniettabili di farmaci insolubili.

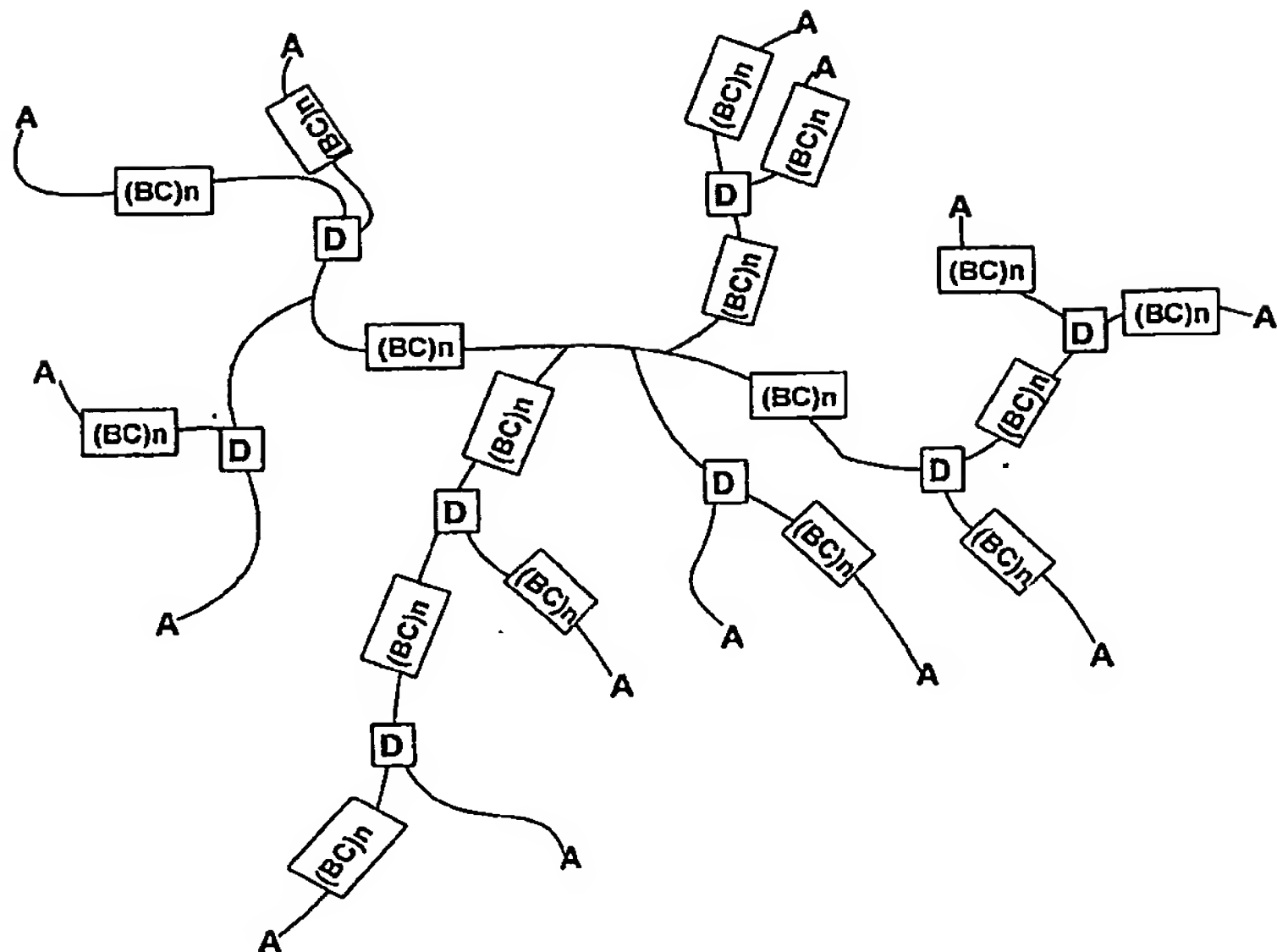
Milano, 30 settembre 2003

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti



FIGURA 1



A = PVP

D = monomero polifunzionale

(BC)n = segmenti poliestere

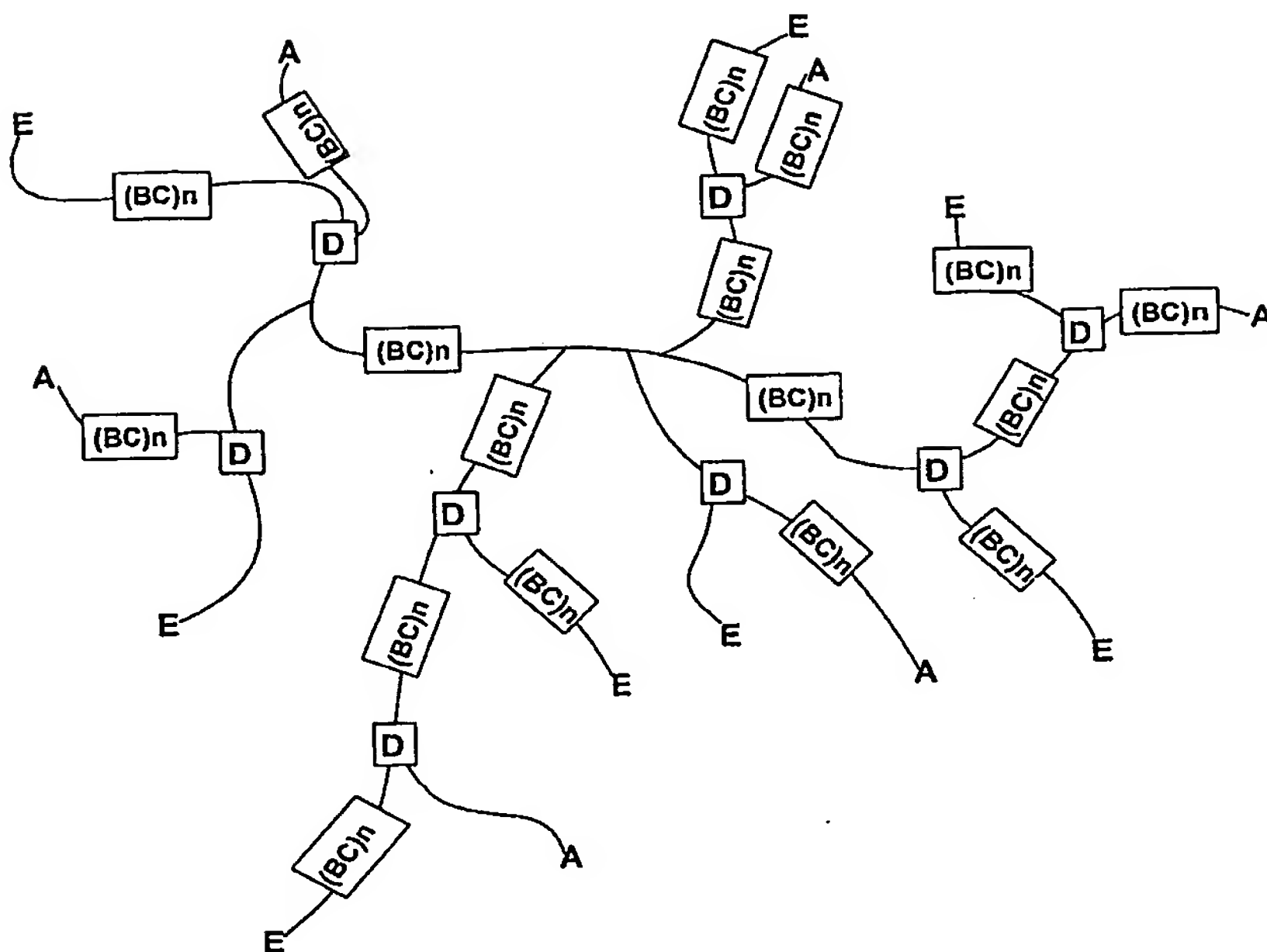
200 3 A 0 0 1 8 7 2



Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti

FIGURA 2



A = PVP

D = monomero polifunzionale

(BC)n = segmenti poliestere

E = residuo di alcol o acido monofunzionale

MI 2003A001872



Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti